Aus der ehemaligen II. Med. Klinik der Freien Universität Berlin
im Städtischen Krankenhaus Westend
Direktor: Professor Dr. med. M. Schwab

KATAMNESTISCHE UNTERSUCHUNG ZU 1127 ZYTOLOGISCHEN ASPIRATIONSBIOPSIEN KALTER SCHILDDRÜSENKNOTEN BEI 913 PATIENTEN

INAUGURAL-DISSERTATION
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den
Medizinischen Fachbereichen der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Wolf Engel
aus Magdeburg

1972

Aus der ehemaligen
II. Med. Klinik und Polyklinik der Freien Universität Berlin
im Städtischen Krankenhaus Westend
Direktor: Prof. Dr. med. M. Schwab

KATAMNESTISCHE UNTERSUCHUNG ZU 1127 ZYTOLOGISCHEN ASPIRATIONSBIOPSIEN KALTER SCHILDDRÜSENKNOTEN BEI 913 PATIENTEN

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der Medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Wolf Engel
aus Magdeburg

Referent: Professor Dr. med. M. Schwab

Korreferent: Professor Dr. med. P. Freyschmidt

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 27. April 1972

Katamnestische Untersuchung zu 1127 zytologischen Aspirationsbiopsien kalter Schilddrüsenknoten bei 913 Patienten

		Seite
A	1. Zur Malignität des kalten Knotens	7
	2. Die praeoperative Strumadiagnostik	10
	3. Historische Entwicklung der Tumorpunktion	11
	4. Methodik der "fine needle aspiration biopsy"	12
	5. Technisches Vorgehen	13
B	1. Krankengut	14
	a) Geschlechtsverteilung	15
	b) Altersverteilung	15
	2. Zusammenhänge zwischen Alter und Diagnosen	17
	3. Kriterien der Zytodiagnostik	19
	a) Malignitätskriterien	20
	b) Kriterien entzündlicher Prozesse	21
	c) Klassifizierung zytologischer Diagnosen in Anlehnung an Papanicolaou	22
	4. Ergebnisse	23
	a) Katemnestische Untersuchung und Gegenüberstellung zytologischer und histologischer Befunde	24
	b) Häufigkeit der Struma maligna	28
	5. Diskussion	31
	a) Wert der Aspirationspunktion	
	1) für die Karzinomdiagnostik	31
	2) für die Aufklärung von Thyreoiditiden	33
	b) Grenzen und Möglichkeiten der "fine needle aspiration biopsy"	34
C	Zusammenfassung	38
D	Literaturverzeichnis	40

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547025_0052

Katamnestische Untersuchung zu 1127 zytologischen Aspirationsbiopsien kalter Schilddrüsenknoten bei 913 Patienten

A_1 Zur Malignität des kalten Knotens

Nach der Einführung der Szintigraphie in die Schilddrüsendiagnostik war es bei Knotenstrumen möglich, zwischen kalten, warmen und heißen Knoten zu unterscheiden. Diese Einteilung, die 1949 erstmals von DOBYNS (19) gewählt wurde, basiert auf der wechselnden Intensität der 131-Jodspeicherfähigkeit des Schilddrüsenparenchyms von Strumen. Seither geben vermindert oder nicht speichernde Schilddrüsenbezirke, also die sogenannten kalten Knoten, die wegen dieses Unterschiedes zu normalem Schilddrüsengewebe als karzinomverdächtig gelten, in der Literatur Anlaß zu heftigen Kontroversen. In den Statistiken zur Häufigkeit maligner Schilddrüsentumore werden die unterschiedlichen Meinungen ihrer Verfasser bezüglich Auftreten, Klassifikation, Diagnose und Behandlung der Knotenstrumen besonders deutlich (72). So schwankt im Schrifttum der Karzinomanteil zwischen 4,4% und 58% (siehe Tabelle 1).

Angesichts so hoher Werte und der großen Streuung des Prozentsatzes empfahlen amerikanische Chirurgen generell die Existirpatien aller solitärer Knoten und die subtotale Thyreoidektomie aller multinodulärer Strumen unabhängig von der Größe und Konsistenz des Tumors, dem Alter des Patienten und dem klinischen Gesamteindruck (36, 41).

Amerikanische Autoren, die zur Berechnung des prozentualen Karzinomanteils nur Operationsgut auswerten, kommen so vielfach zu niedrigeren Werten, als jene, die die Operationsindikationen differenzierter stellen. (18, 36).

Tabelle 1

Häufigkeit der Bösartigkeit kalter Knoten

Autor	Anzahl der Fälle	Ca.-Häufigkeit in %
Meadows 1961	24	58
Singh 1965	32	34,3
Börner 1965	52	31
Schleusener 1965	61	8,2
Shimaoka 1964	88	10,2
Heimann 1964	90	8,8
Lumbroso 1960	102	8
Greene 1957	109	20
Sekyi 1964	112	22,3
Rudowski 1958	124	43,7
Horst 1960	154	26
Peters 1968	170	15,3
Schacht 1970	176	5,7
Zukschwerdt 1963	219	21
Söderstrom 1966	233	4,4
Freyschmidt 1967	253	9,9
Cole 1949	285	17,15
Tellem 1961	331 (davon 299 Solitärkn.)	4,4
Einhorn 1962	449	23,1
Hawk 1966	625	18,5
Surridge 1961	728	7,8
Eigene Ergebnisse 1969	795	6,15 *)

*) 913 Patienten wurden punktiert, bei 795 Patienten konnte zytologisch auswertbares Material gewonnen werden, davon waren 3,01% Karzinome bzw. Sarkome und in 3,14% der Fälle wurde zytologisch ein Karzinomverdacht geäußert.

Aber nicht jeder kalte Knoten wird einer chirurgischen Therapie zugeführt, ja in manchen Fällen (z.B. bei Thyreoiditiden) ist eine solche Behandlung auch kontraindiziert, und so können derartige statistische Erhebungen nur wenig über die tatsächliche Malignomrate des kalten Knotens aussagen. Verzichtet man auf jegliche Vorauslese des Krankengutes, wie in dieser Untersuchungsreihe, so kommt man auf Werte, die deutlich unter 10% liegen.

Die verschiedenen Angaben des Anteils bösartiger Tumore an szintigraphisch kalten Knoten hängen ferner mit geographischen Gegebenheiten zusammen (62). Autoren in endemischen Kropfgebieten wie der Schweiz, können auf ein größeres Krankengut zurückgreifen, und sie sehen demzufolge auch mehr Schilddrüsenkarzinome. Nach FRIDRICH (25) ist die Struma maligna dort etwa 5 x häufiger.

Außerdem ist die im Schrifttum existierende Vielfalt von Definitionen für ganz bestimmte pathologisch-histologische Schilddrüsenbefunde und ihre unterschiedliche Interpretation für divergierende Ergebnisse verantwortlich zu machen (62, 77).

In Bezug auf Krebserkrankungen anderer Organe muß die Häufigkeit des Schilddrüsenkarzinoms als gering bezeichnet werden. Die Mayo-Klinik diagnostizierte innerhalb von 30 Jahren nur 855 maligne Strumen (77). Das Krebsforschungsinstitut in Lüttich zählte im gleichen Zeitraum unter 13261 verschiedenen Krebsen nur 126 (= 0,95%) Malignome der Schilddrüse (18). Die amerikanische Krebsgesellschaft gibt den Anteil der Schilddrüsentumore an den von Neoplasmen verursachten Todesfällen mit 0,4% an. In der Schweiz beträgt er 1,5%. Für Mitteleuropa ermittelte DESAIVE (18) eine relative Frequenz von 1,09%. Nach SOKAL (71) können jährlich bei 1 Mill. Einwohner 25 Schilddrüsenkarzinome erwartet werden.

Auch über die Vorstellung mancher Kliniker, daß gutartige Knoten Wegbereiter des Schilddrüsenkarzinoms seien, eine besonders für die chirurgische Prophylaxe wichtige Frage, herrscht heute

in der Literatur keine Einigkeit. Während nach der Auffassung von MEANS (47), LAHEY und HARE (40) und PIERCY (56) das Schilddrüsenkarzinom in 80-90% der Fälle in praeexistenten Adenomen seinen Ursprung hat, kommen MEISSNER und McMANUS (48), SLOAN (68), DESAIVE (18) und LINDSAY (42) vielmehr zu der Ansicht, daß das Adenomstadium keine obligate Etappe krebsiger Entartung sei, zumal die meisten Adenome reichlich Kolloid enthalten und von makrofollikulärer Natur sind. Nur ein geringer Teil ist papillär strukturiert. Bei den malignen Strumen hingegen handelt es sich vorwiegend (in 60%) um papilläre Karzinome (8, 23, 77).

MEYER (49) kam nach der histologischen Untersuchung von 300 Adenomen und 113 Schilddrüsenkarzinomen, die in 28 Jahren im Whittington-Hospital, London diagnostiziert worden sind, zu folgendem Ergebnis: ein atypisches Adenom ist als definitive, ein Adenom mit atypischen Gewebsbezirken als potentielle Praekancerose anzusehen.

A_2 Die praeoperative Strumadiagnostik

Das Schilddrüsenkarzinom zeigt ebenfalls wie die meisten anderen Krebsarten keine Frühsymptome. Die ersten Anzeichen wie Kloßgefühl, Schluckbeschwerden, Heiserkeit, Schmerz oder Fixation an das Nachbargewebe sind Symptome des Spätstadiums (1, 72). 70 bis 80% der malignen Strumen sind zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bereits inoperabel (36). 30 bis 50% (22) aller Schilddrüsenkarzinome kommen als klinisch gutartige Strumen in den Operationssaal. Von 126 Schilddrüsenkarzinomen der medizinischen Klinik Lüttich sind praeoperativ nur 14% diagnostiziert worden (18). PEMBERTON und BLACK (54) von der Mayo-Klinik konnten in 118 von 244 Karzinomfällen die Diagnose erst während der Operation bzw. erst durch die Histologie stellen.

Nach CATELL und COLCOCK (9), PEMBERTON und BLACK (54), FRAZELL und FOOTE (23), und LINDSAY (42) sind praeoperative Diagnosen von Schilddrüsentumoren nur in etwa 50% zuverlässig.

Die diagnostischen Mittel der Kliniker sind heute neben der Inspektion, Palpation und Probeexzision, die Röntgenaufnahme, die Szintigraphie und die Probepunktion.

Während die Röntgenverfahren für die Schilddrüse in jüngster Zeit etwas an Bedeutung verloren haben, behalten sie ihren Wert in Form orientierender Untersuchung retrosternal gelegener Schilddrüsenbezirke. Unentbehrlich sind Röntgenaufnahmen nach wie vor zur Beurteilung von Verdrängungs- und Einengungserscheinungen, namentlich der Trachea (26).

Die Szintigraphie, die zeichnerische Darstellung der Aktivitätsverteilung in der Schilddrüse, ist seit den radioautographischen Studien von HAMILTON, SOLEY und EICHHORN (1940) (29) das wichtigste Untersuchungsverfahren der Lokalisationsdiagnostik von Schilddrüsentumoren. Je nach der Morphologie bzw. dem Funktionszustand des Parenchyms ist nach der 131-Jodgabe eine unterschiedliche Speicherungsintensität festzustellen. Als morphologisches Substrat sogenannter kalter Knoten können entzündliche Veränderungen, Zysten, Narben, gutartige und bösartige Tumore erwartet werden. Die Speicherungsfähigkeit erlaubt Rückschlüsse auf die Schilddrüsenfunktion, nicht jedoch auf die Histologie des Gewebes.

A_3 Historische Entwicklung der Tumorpunktion

Zur aetiologischen Klärung szintigraphisch kalter Knoten bietet sich die Punktion an. Die Tumorpunktion ist schon seit der Arbeit von MARTIN und ELLIS (45) "Biopsy by needle puncture and aspiration" (1930) bekannt. In den nachfolgenden Jahren versuchten verschiedene Arbeitsgruppen die Punktionsmethoden zu verbessern. So entwickelte 1931 HOFFMANN (35) die Punchbiopsie. 1935 stellte KIRSCHNER (37) in Heidelberg ein Punktionsgerät vor, mit dem über ein elektromotorisch erzeugtes Vacuum Gewebestückchen aspiriert worden sind. CHRISTIANSEN (10) vereinfachte 1941 mit seiner Drillbiopsie dieses Verfahren.

1938 beschrieb SILVERMAN (65) eine Punktionstechnik mit einer neuartigen, nach ihm benannten Spreitz-Nadel, die heute allerdings zugunsten der Menghini-Kanüle weniger gebraucht wird. LASKOWSKI (41) propagierte 1949 die Oligobiopsie, ein Verfahren, das sich ebenfalls auf MARTIN und ELLIS (45) stützt. CRILE und VICKERY (15) publizierten 1952 erstmals ihre Ergebnisse von 25 Punktionen szintigraphisch ermittelter Schilddrüsentumore. Mitteilungen über Erfahrungen bei Schilddrüsenpunktionen erschienen 1 Jahr später bei SÖDERSTROM (69), 1954 bei HELLWIG (33), 1956 bei HAMLIN und VICKERY (30). BIEGELEISEN (6) beschrieb 1957 ein Verfahren mit der sogenannten Biegeleisennadel, die korkenzieherähnlich ins Gewebe geschraubt wird und sich durch erhöhte Treffsicherheit auszeichnen soll. Der "high speed pneumatic drill", 1960 von DEELEY (17) entwickelt, ist die jüngste Entwicklung auf diesem Gebiet.

Die bisher genannten Methoden dienen fast ausschließlich der Gewinnung dicker Gewebszylinder, die histologisch, das heißt im Gewebsschnitt aufgearbeitet werden.

4. Methodik der "fine needle aspiration biopsy"

In der letzten Zeit scheint sich die risikoärmere Aspirationsbiopsie (fine needle aspiration biopsy) durchzusetzen. Eine Punktion mit dünnen Nadeln, deren Innendurchmesser kleiner als 0,8 mm ist, dient der Gewinnung von Material, das sich nur noch zytologisch aufarbeiten läßt. Die Zytologen erhalten Material in Form einer Suspension von Zellen und kleinen ausstreichbaren Gewebsbröckchen in Gewebsflüssigkeit oder Blut. Nadeln mit größerem Kaliber als 1 mm Innendurchmesser hätten einen gewissen Punch-Effekt (70), d.h. zu große solide Gewebsanteile würden im Punktat enthalten sein, die einerseits für die histologische Untersuchung zu klein wären und andererseits nicht genügend ausgestrichen werden können, um zytologisch beurteilbare Präparate zu ergeben.

Am Klinikum Westend in Berlin wurde die Aspirationsbiopsie der kalten Schilddrüsenknoten im Sommer 1964 von Prof. GRUNZE und

Mitarbeitern mit einem Verfahren eingeführt, das auf SÖDERSTRÖM (69, 70) und LOPES CARDOZO (43) zurückgeht und das etwas modifiziert, auch heute weiter angewendet wird. Einziges Auswahlkriterium der punktierten Schilddrüsenknoten war eine fehlende oder deutlich verminderte 131-Jodspeicherung. An der nach dem Szintigramm verdächtigsten, d.h. kältesten Stelle wurde punktiert. Die nach dem Palpationsbefund suspekteste Stelle stimmte damit meist überein. Die Punktionen und die Befundung der zytologischen Präparate führte seit 1965 ganz überwiegend Dr. KIRSTAEDTER (38) durch, wodurch eine weitgehende Konstanz der Untersuchung gewährleistet ist.

A_5 Technisches Vorgehen

Strumaknoten werden mit einer gewöhnlichen 12er Kanüle (Innendurchmesser:0,32 mm) ohne vorherige Anästhesie punktiert. Durch Schluckenlassen kann man sich anhand der auf die Punktionsnadel übertragenden Schluckbewegung von der richtigen Lage der Kanülenspitze überzeugen. Mit einer handelsüblichen 10 ml Einmalplastikspritze wird dann ca. 0,2 bis 0,5 ml Luft schnell injiziert, um eventuell auf den Punktionsweg mitgenommenes Zellmaterial aus dem Lumen der Kanüle zu entfernen. Anschließend ist die Kanüle unter simultaner Aspiration der Einmalspritze in verschiedene Richtungen des Knotens vorzustoßen. Wird bei diesem Vorgehen Flüssigkeit aspiriert, so versucht man, das Punktionsinstrument in der Stellung des maximalen Flüssigkeitseinstroms in die Einmalspritze zu fixieren um eine möglichst große Menge der Flüssigkeit abzupunktieren. Dabei ist gegebenenfalls ein mehrfaches Absetzen und nach Entleerung ein erneutes Ansetzen der Spritze an den Konus der Nadel erforderlich, denn man sollte stets versuchen, angestochene Zysten leer zu punktieren. Zum Teil waren bis zu 60 ml Zystenflüssigkeit zu aspirieren.

Der aspirierte Gewebsbrei ist meist mehr oder weniger blutvermischt. Sofort nach der Gewinnung wird das Aspirat auf Objektträger ausgeblasen, evtl. vorhandene größere Blut- und Flüssigkeitsbeimengungen werden vorsichtig mit Zellstoff oder Fließpapier abgesaugt.

Anschließend müssen der verbleibende Gewebsbrei, bzw. die verbleibenden Gewebsbrocken vor dem Einsetzen der Gerinnungsvorgänge nach Art der Knochenmarksausstriche durch planparalelles Auseinanderziehen von 2 Objektträgern, zwischen denen sich das Aspirat befindet, ausgestrichen werden, wobei das Material gut auszubreiten, aber nicht zu zerquetschen ist, um Artefakte zu vermeiden. Größere aspirierte Flüssigkeitsmengen werden zentrifugiert. Das Sediment wird lediglich durch Lufttrocknung fixiert. Die Färbung nach Pappenheim bewährte sich am besten. Häufig wurde zusätzlich eine Eisenfärbung durchgeführt, die dem histochemischen Nachweis von eisenhaltigem Pigment mittels der Berliner Blaureaktion diente. Die Papanicolaou-Färbung war in den seltenen Fällen bei besonders dicken, schleimigen oder aus anderen Gründen wenig transparenten Ausstrichen vorteilhaft.

B_1 Krankengut

Vom Sommer 1964 bis zum 31.12.1968 sind im Berliner Universitäts-Klinikum Westend an 913 Patienten 1127 Aspirationsbiopsien der Schilddrüse durchgeführt worden. 19 Patienten waren zum Zeitpunkt dieser Untersuchung bereits verstorben und ein Teil unbekannt verzogen. 820 Patienten, bei denen die Punktion mehr als 6 Monate zurücklag, erhielten die Aufforderung zur Nachuntersuchung. 441 Patienten kamen schließlich zum vereinbarten Termin in die Sprechstunde, und weitere 160 Patienten sandten den beigefügten katamnestischen Erhebungsbogen ausgefüllt zurück. Somit liegen von ca. 66% der 913 punktierten Patienten katamnestische Daten vor. Von dieser Patientengruppe, von der wegen der angegebenen Verfahrungsweise angenommen werden kann, daß sie wahrscheinlich repräsentativ für die Gesamtzahl ist, wurden 205 Patienten operiert. Aus 16 verschiedenen Berliner Kliniken liegen 201 histologische Befunde vor.

B_{1a} Geschlechtsverteilung

In dem vorliegenden Krankengut waren 13,5% der punktierten und auch der operierten Patienten männlichen Geschlechts (Sexualquotient 7:1).

Im Schrifttum schwankt die Geschlechtsverteilung zwischen 2,1:1 bis 10:1 (22) zugunsten der Frauen, die neben der Pubertät und der Gravidität, besonders in der Menopause und kurz danach für Schilddrüsenerkrankungen empfänglich sind (18).

Bei der Struma maligna hingegen wächst der Anteil des männlichen Geschlechts auf 25%, hier beträgt der Sexualquotient also nur noch 4:1 zugunsten des weiblichen Geschlechts. SLOAN (68) errechnete den gleichen Quotienten, BEREGI (5) kam auf 3,5:1, MEYER (49) auf 3,7:1, nach der Mayo-Klinik beträgt das Verhältnis 2,4:1 (77), FREYSCHMIDT (24) und SURRIDGE und KROGER (72) geben schließlich ein Verhältnis von 1:1 an.

Da der Sexualquotient bei einer Struma maligna niedriger ist als bei benignen Schilddrüsenerkrankungen, scheint nach DESAIVE (18) eine echte Beziehung zwischen Struma und Krebs nicht zu bestehen.
Nach dem obigen Ergebnis neigt also das männliche Geschlecht weniger zur Kropfbildung, um so häufiger aber muß bei einem männlichen Strumaträger, besonders jenseits des vierten Lebensjahrzehnt (24), differentialdiagnostisch eine Struma maligna in Erwägung gezogen werden.

B_{1b} Altersverteilung

Die Tabelle 2 der Altersverteilung zeigt ein Überwiegen der mittleren und älteren Jahrgänge an, und zwar kommt der kalte Knoten vermehrt im 4. bis 7. Lebensjahrzehnt vor, was zu der Vermutung führt, daß zumindestens in einem Teil der Fälle an einen degenerativen Prozeß als Ursache zu denken ist (53).
Das Durchschnittsalter, zum Zeitpunkt der Punktion, liegt bei

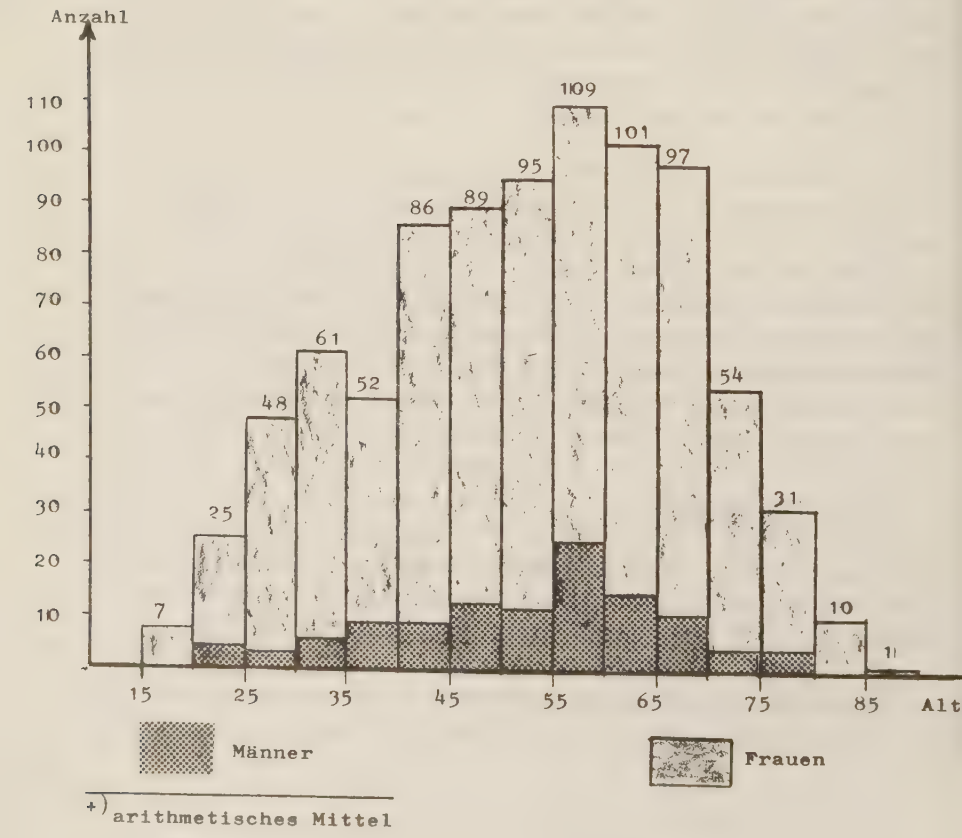
etwa 52,4[+)] Jahren, das der krebskranken bzw. krebsverdächtigen Patientin hingegen bei 65,3[+)] Jahren. Letzterer Wert liegt damit über den im Schrifttum veröffentlichten Angaben. Die niedrigen Werte amerikanischer Autoren (siehe Tabelle 3) lassen sich dadurch erklären, daß der relativ seltene kalte Knoten im jugendlichen Alter (bis 25 Jahren) die hohe Malignität von 20-40% (57, 72) besonders dann aufweist, wenn die

Tabelle 2

Altersverteilung

(5 - Jahres - Gruppen)

Durchschnittsalter zum Zeitpunkt der Punktion: 52,4 Jahre
(Männer: 52,6 Jahre Frauen: 52,3 Jahre)



[+)] arithmetisches Mittel

Tabelle 3

Durchschnittsalter der Patienten mit einer Struma maligna

Cole	1949	48,0 Jahre
Crile	1950	31,5 "
Beahrs	1951	45,5 "
Desaive	1957	56,7 "
Surridge	1958	46,5 "
Woolner	1961	42,1 "
Sekyi	1964	60-70 "
Eigenes Ergebnis	1969	65,3 "

Patienten als Kind wegen eines Thymustumors bestrahlt worden sind, was in Amerika häufiger praktiziert wurde (60). CRILE (13) diagnostizierte prozentual mehr maligne Strumen bei Kindern, als bei 70jährigen Frauen. Allerdings sind in der Weltliteratur bis 1960 nur 515 Fälle von Schilddrüsenkarzinomen bei Kindern (unter 15 Jahren) bekannt geworden (76).

Auch in unserem Patientengut weist die Gruppe der 20 bis 25-jährigen mit 12% eine Malignomrate auf, die erst wieder von Patienten jenseits des 70. Lebensjahres in dieser Höhe erreicht wird (siehe Tab. 4).

B_2 Zusammenhänge zwischen dem Alter und Diagnosen

Zwischen dem histologischen Bild und dem Alter des Patienten besteht ein Zusammenhang. Bis zum 40. Lebensjahr dominieren die differenzierten papillären Karzinome. Vom 60. Lebensjahr an steigt die Zahl der undifferenzierten soliden Karzinome an (5, 73). Je nach dem Alter des Patienten unterscheiden sich Tumore gleicher histologischer Struktur auch im biologischen Verhalten, in der Prognose und Therapie von einander (8, 16). So ist z.B. das papilläre Karzinom bei Kindern und jungen Erwachsenen prognostisch als sehr günstig anzusehen, selbst dann

Alter und Schilddrüsenerkrankungen (zytolog. Befunde)

Tabelle 4

Alter	Anzahl der Pat.	Adenom	Zyste	Entzündung	Atypien	Ca.od. Ca Verdacht	in %	Kein auswertbares Mat.	Histolog.gesichertes Ca
unter 15 J.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
15-20	7	2	4	-	1	-	-	-	-
20-25	25	12	9	-	-	3	12,50	1	3
25-30	48	26	16	-	1	-	-	5	-
30-35	61	34	19	1	1	-	-	6	-
35-40	52	25	20	-	1	1	2,12	5	1
40-45	86	40	24	2	3	2	2,81	15	-
45-50	89	35	33	3	6	4	4,93	8	2
50-55	95	50	22	5	5	5	5,68	8	-
55-60	109	45	38	3	2	4	4,34	17	3
60-65	101	52	23	4	3	5	5,74	14	4
65-70	97	39	20	3	5	8	10,65	22	5
70-75	54	27	8	2	3	8	16,66	6	4
75-80	31	16	2	2	2	4	15,38	5	2
über 80 J.	11	6	-	-	-	4	40,00	1	4

noch, wenn schon Lymphknotenmetastasen gesetzt worden sind (5, 60, 77). Bei Erwachsenen ist jedoch bei der Diagnose eines papillären Karzinoms nur mit einer durchschnittlichen Überlebensrate von 9,5 Jahren zu rechnen. Für nicht papillare Karzinome wird sie mit 2 Jahren angegeben (62). Nach FOWLER und MAJARAKIS (21) erzielt man mit der Radikal-Operation bei malignen Strumen in 83,3% eine 5-Jahresheilung, etwa 50% würden die 10-Jahresgrenze erreichen. Bei jugendlichen Patienten kann sogar in 97% eine 10-Jahresheilung angenommen werden (77).

In allen Altersklassen war in etwa 50% der Fälle ein Adenom für die verminderte 131-Jodspeicherung verantwortlich. Zysten, hauptsächlich Pseudozysten, sind bis zum 70. Lebensjahr die zweithäufigste Ursache kalter Knoten. Bei Patienten in noch höherem Alter werden dann vermehrt Befunde mit malignomverdächtigen Atypien bzw. mit eindeutigen Karzinom-Kriterien gesehen. Haben die Patienten schließlich das 80. Lebensjahr überschritten, so verbirgt sich bereits hinter jedem dritten kalten Knoten eine Struma maligna.
Entzündungen erreichen mit 5,4% den höchsten Anteil in der Altersklasse der 50 bis 55jährigen, bei den Frauen also die Zeit des Klimakteriums bzw. Postklimakteriums.

B_3 Kriterien der Zytodiagnostik

Die zytologische Diagnostik kann sich nicht auf Merkmale einer einzigen Zelle stützen, da es eine für das Karzinom charakteristische Einzelzelle nicht gibt. Die Einzelzellen einer bösartigen Geschwulst unterscheiden sich zwar in wesentlichen Merkmalen grundlegend von den gesunden Epithelzellen ihres Muttergewebes. Es gibt aber nicht ein einziges sicheres, d.h. spezifisches Zeichen, das nur bei solchen Zellen vorkommt, die von bösartigen Tumoren stammen. Eine zytologische Verdachtsdiagnose, besonders aber eine zytologisch sichere Diagnose kann nur ausgesprochen werden, wenn das Gesamtbild eines Ausstriches, also ein ganzer Zellverband

oder mehrere Einzelzellen chrakteristische Abweichungen von entsprechenden normalen Zellen aufweisen.

B_{3a} Malignitätskriterien

Präparate bösartiger Schilddrüsentumore fallen dem Betrachter zunächst wegen einer ungewöhnlichen Zell- bzw. Zellkerndichte auf. Die Kerne sind traubenförmig aneinander gelagert, überlappen sich teilweise und können sogenannte nuclear packets bilden. Diese im anglo-amerikanischen Sprachraum auch als nuclear crowding bezeichnete Erscheinung hat ihre Ursache in der zugunsten der Kerne verschobenen Kernplasmarelation.

Auffallend sind weiter große und mehrfach vorkommende Nucleolen, die deutlicher mit der RNS und DNS Färbung nach Hänel und Smetana darzustellen sind (75). Verstärktes Auftreten von Mitosen und besonders abnorme Mitosefiguren mit Abweichungen der Chromosenzahl- und -form sind ebenfalls verdächtig. Bei der Pappenheim und Giemsa-Färbung deutet eine fleckförmige Hyperchromasie schon auf eine suspekte Chromatinstruktur hin (63, 70).

Große Bedeutung als Malignitätskriterium wird ferner dem Kernpleomorphismus beigemessen. Die Kerne maligner Tumore differieren nicht nur in ihrer Größe, sondern sie weichen auch in ihrer Form voneinander ab. In ein und demselben Ausstrich können runde, ovale, polygonale, eingebuchtete oder segmentierte Kerne zu sehen sein.

"Zwergzellen" mit kleinen pyknotischen Kernen sind typisch für undifferenzierte Karzinome. Andeutungen follikulärer oder trabekulärer Lagerung der Zellen werden hier stets vermißt. Riesenzellen mit mehreren Kernen und den sogenannten Jellyfish bodies finden sich besonders in der Langhans-Struma.

Als ein Malignitätszeichen ist schließlich auch der Zell- und Kernkannibalismus zu werten, d.h. wenn phagozytierte Zellfragmente im Zytoplasma freier Thyreoidzellen nachweisbar sind (70).

Alle diese Merkmale sind nicht spezifisch, brauchen nicht gemeinsam vorzukommen und sind besonders bei differenzierten Karzinomen, bei denen ähnlich den gutartigen Adenomen eine bestimmte Anordnung der Zellen zueinander, wie Doppelreihen, rosettenförmige Lagerung usw. im Ausstrich festgestellt wird, so wenig ausgeprägt, daß sie oft auch nach sorgfältiger Durchmusterung der Präparate nur für Verdachtsdiagnosen genügen (63).

Bei gutartigen Adenomen sind die Schilddrüsenepithelien rosettenförmig gelagert, die follikuläre Gewebsstruktur ist auf den blaugrauen schlierigen Ausstrichen meist deutlich erkennbar. Die Zellen und Kerne sind isomorph. Mitunter stellt man jedoch eine geringe diskontinuierliche Anisokaryose und leicht vergrößerte Nucleolen fest, die aber noch als Zeichen einer gutartigen Proliferation zu werten sind (63, 70).

B_{3b} Kriterien entzündlicher Prozesse

Schilddrüsenentzündungen haben manchmal in ihrem klinischen Erscheinungsbild typische Symptome (wie Härte, Fixation an das Nachbargewebe, schnelles Wachstum oder Paralyse der Stimmbänder), mit der Struma maligna gemeinsam. Der Verlauf ist aber meist akuter. Die zytologischen Ausstrichpräparate sind ebenfalls durch zahlreiche Atypien gekennzeichnet.

Die Hashimoto-Struma (Thyreoiditis lymphomatosa) zeichnet sich durch eine massive lymphozytäre Infiltration mit Beimengungen von Plasmazellen und gelegentlich epitheloiden Zellen aus. Es besteht das Bild einer lymphoglandulären Metaplasie (75). Die Ausstriche können denen eines Lymphknotenpunktates ähnlich sein. Die Proliferation atypischer Epithelien mit Kernhyperchromasie und Polymorphie führt manchmal zu Präparaten, die an die Diagnose einer Struma maligna denken lassen (70). Andererseits ist das fibrotische Endstadium der

Hashimoto-Struma von der eisenharten Riedel-Struma, mit den überwiegend bindegewebigen Anteilen, zytologisch schlecht abzugrenzen.

Charakteristikum akuter und subakuter Entzündungen sind die Granulozyteninfiltrationen und Epithelnekrosen mit zahlreichen freien Phagozyten und Makrophagen. Im späteren Stadium kommt eine Lymphozyteninvasion hinzu. Der auffallende Zerfall von Granulozyten und Makrophagen führt zu einem Zelldetritus, der aber im Gegensatz zum karzinomatösen keine Malignitätskriterien sichtbar werden läßt.

B_{3c} Klassifizierung zytologischer Diagnosen in Anlehnung an Papanicolaou

Papanicolaou begründete den festen Platz, den die Zytologie heute in der klinischen Diagnostik innehat. Seine Hoffnung eine krebsspezifische Färbetechnik gefunden zu haben, erfüllte sich allerdings nicht. Mit der Giemsa Färbung kann man bei vielen Materialien gleich gute Ergebnisse erzielen (43). Papanicolaous Verdienst liegt vielmehr darin, die Malignitätskriterien schärfer definiert zu haben. Nach seinem Schema lassen sich zytologische Diagnosen in 5 Klassen einteilen. Klasse 1 umfaßt normale, d.h. bezüglich Malignität unverdächtige Zellen, Klasse 2 normale Zelltypen aber in veränderter quantitativer Verteilung (z.B. Adenome, Regressionen, Entzündungen). In die Klasse 3 gehören atypische Zellen, die jedoch Malignitätskriterien noch nicht in genügender Anzahl oder Ausprägung aufweisen. Malignität kann hier nicht ausgeschlossen werden. Die Klasse 4 faßt Befunde zusammen, die einen ernsten Verdacht auf eine bösartige Geschwulst beinhalten. Der kritische Wert für die diagnostische Sicherheit eines Karzinoms ist jedoch noch nicht erreicht. In der Klasse 5 befinden sich die bösartigen Geschwülste, hier ist der kritische Wert der zytodiagnostischen Sicherheit erreicht.

B_4 Ergebnisse

Tabelle 5

Diagnose	Anzahl	Einteilung nach Papanicolaou
1. Adenome darunter mit zystischen bzw. regressiven Anteilen 148	431	Klasse 1 u. 2
2. Zysten davon serös: 122 Schokozysten: 133	255	
3. Entzündungen davon akut: 4 chron. lymphatisch: 13 sklerosierend: 10	27	Klasse 2
4. stärkere Atypien der SD-Epithelien	33	Klasse 3
5. Hürthle-Zelltumor	1	Klasse 4
6. Karzinom-Verdacht	24	
7. Karzinome	22	Klasse 5
8. Sarkome	2	
9. Keine Diagnose möglich	118	
Summe	913	

Die Tabelle 5 zeigt die Ergebnisse der zytologischen Auswertung des Punktionsmaterials. Bei 118 Patienten, also in 12,9% der Fälle, konnte z.T. auch nach wiederholter Punktion mit der Methode der fine needle aspiration biopsy eine Diagnose nicht gestellt werden. In diesen Fällen entsprach entweder

das aspirierte Material, welches mitunter nur aus peripherem Blut bestand, oder die Ausstrich- und Färbetechnik nicht den Erfordernissen einer zytologischen Beurteilung.
Von 23 Patienten, die operiert worden sind, ergab der histologische Befund in 20 Fällen ein Adenom, 2 x wurde eine Zyste und 1 x ein Fremdkörpergranulom diagnostiziert.

B_{4a} Katamnestische Untersuchung und Gegenüberstellung zytologischer und histologischer Befunde

ADENOME: In den Punktaten von 431 Patienten fanden sich normale oder nur gering veränderte Schilddrüsenepithelien, so daß diese Befunde als Adenome, bzw. in den Fällen, in denen bindegewebige Anteile, Histiozyten und Makrophagen überwogen, als Adenome mit regressiven Veränderungen interpretiert worden sind. Die histologischen Befunde von 95 Patienten dieser Gruppe zeigen in 91 Fällen Übereinstimmung mit der präoperativen zytologischen Diagnose. Abweichend wurde in den histologischen Gewebsschnitten 2 x eine Zyste und je einmal ein Karzinom und eine chronische Entzündung gesehen. Auf die beiden letzten Fälle wird unten noch näher eingegangen.

ZYSTEN: In 29,3% der Fälle war das Ergebnis der Auswertung des Punktionsmaterials eine Zyste. In 122 Fällen handelte es sich um eine kolloidale Zyste und in 133 Fällen nur eine Blutungszyste, die vorwiegend in degenerativ veränderten oder von spontanen Haemorrhagien betroffenen Schilddrüsenbezirken entstehen. Der Anteil der Zysten unter den histologischen Befunden beträgt hingegen nur 3,5%. Die Diskrepanz erklärt sich in erster Linie durch die Nomenklatur und nicht durch eine unterschiedliche Bewertung. In den histologischen Gewebsschnitten der Operationspräparate sieht man Zysten meist in Adenomen eingebettet. Entsprechend häufig lautet dann die histologische Diagnose Adenom mit regressiven, wie zum Beispiel zystischen Anteilen.

Tabelle 6

Vergleich der histologischen und zytologischen Befunde

	Histologie (postoperativ)		Zytologie (praeoperativ)
42	Adenome	32	Adenome
		2	Schokozysten
		1	stärkere Atypien
		1	onkozytäres Adenom
		1	Ca-Verdacht
		5	kein Befund möglich
38	Adenome mit regressiven Anteilen	14	Adenome
		14	Regressive Bezirke in Adenomen
		2	Atypien
		1	Sklerosierende Entzündung
		7	kein Befund möglich
65	Hyperplasie d. Schilddrüse	30	Adenome
	davon 62 knotige H.	9	Schokozysten
	3 diffuse H.	8	seröse Zysten
		6	Ca-Verdacht
		4	Atypien
		8	kein Befund möglich
5	onkozytäre Adenome	1	Karzinom
		2	Ca-Verdacht
		1	Adenom mit stärkeren Atypien
		1	Zyste
1	Onkozytäres–Ca	1	Ca-Verdacht
15	Differenzierte Karzinome	6	Karzinome
		4	Ca-Verdacht
		2	stärkere Atypien
		1	Adenom mit stärkeren Atypien
		1	Adenom mit Regressionen
		1	Schokozyste
1	Plattenepithel-Ca	1	Karzinom
10	undifferenzierte Karzinome	9	Karzinome
		1	Ca-Verdacht
1	Sarkom	1	Sarkom
8	Chron.fibroplast.Entz. (Riedel)	1	chronisch lymphat. Entz.
		1	sklerosierende Entz.
		2	Atypien, 3 Ca-Verdacht, 1 Karzinom
4	unspezif. chron. Entzündung	2	chron. lymph. Entz.
		1	Adenom
		1	Atypien
2	chron. Entz. (Hashimoto)	1	chron. lymphat. Entz.
		1	Atypien
4	Cysta colloidea	2	Adenome
		1	Schokozyste
		1	kein Befund möglich
3	Cysta haemorrhagica	2	Schokozysten
		1	kein Befund möglich
1	Lymphangioma cavernosum	1	seröse Zyste
1	Fremdkörpergranulom	1	kein Befund möglich

ENTZÜNDUNGEN: Schilddrüsenentzündungen wurden zytologisch bei 27 Patienten festgestellt. Bei 6 Patienten, die operiert worden sind, konnte bis auf eine Ausnahme die Richtigkeit der Diagnose histologisch bestätigt werden. Bei diesem einen Fall ist in der zytologischen Beurteilung, allerdings nach der Durchmusterung stark blutverdünnter Präparate, ein Verdacht auf eine sklerosierende Entzündung ausgesprochen worden. Die postoperative Diagnose hieß jedoch: regressiv verändertes, gemischt follikuläres Adenom.

ATYPIEN: In der Gruppe der stärkeren Atypien, die der Klasse 3 des Papanicolaou-Schemas entsprechen würde, sind 33 Befunde zusammengefaßt, in denen keine eindeutigen Malignitätskriterien beschrieben werden, bei denen aber definitionsgemäß eine Bösartigkeit nicht sicher auszuschließen war, und die daher einer chirurgischen Revision bedürfen. Die Ausstrichpräparate sind gekennzeichnet durch Zellen mit mittlerer bis stärkerer Anisokaryose und mäßig verschobener Kernplasmarelation. Stärkere Polymorphie oder auffällige Nukleolen werden in dieser Gruppe selten gesehen. 15 dieser 33 Patienten wurden operiert, bei 3 Patienten ist histologisch tatsächlich eine Struma maligna und bei einem Patienten ein onkozytäres Adenom festgestellt worden. In 4 weiteren Fällen ergab die histologische Untersuchung eine Entzündung und in den restlichen 7 Fällen handelte es sich um ein Adenom.

HÜRTHLE-ZELLTUMOR: Akanazy- oder Hürthle-Zellen, auch Onkozyten genannt, wurden in den Präparaten von zwei Patienten gesehen. Bei einem Patienten ist allerdings nach Kontrollpunktionen nur noch unverdächtiges Aspirat gewonnen worden, so daß hier praeoperativ ein Hürthle-Zelltumor nicht mehr diskutiert werden konnte.
Der andere Patient erschien vier Jahre nach der Diagnose zur Nachuntersuchung, die keine Befundänderung ergab. Es handelte sich um eine etwa hühnereigroße, gut abgrenzbare, leicht druckdolente Knotenstruma von unterschiedlicher, meist weich elastischer Konsistenz. Da außerdem einige cervikale Lymphknoten tastbar waren, wurde dem Patienten die Operation erneut angeraten.

KARZINOMVERDACHT: 24 zytologische Befunde mußten in die Klasse 4 des Papanicolaou-Schemas, also als Karzinomverdacht eingereiht werden. Bei 6 Patienten konnte postoperativ ein Karzinom tatsächlich histologisch gesichert und bei 2 Patienten der zytologische Verdacht durch Lungen- und Knochenmetastasen sehr wahrscheinlich gemacht werden. Die Tatsache, daß 2 weitere Patienten 10 bzw. 29 Tage nach der Punktion verstorben sind, läßt zumindestens auch hier die Richtigkeit der zytologischen Diagnose möglich erscheinen. Bei 2 Patienten wurde histologisch ein onkozytäres Adenom gefunden. In 10 Fällen ist der Karzinomverdacht nicht bestätigt worden, und zwar lauteten in diesen Fällen die histologischen Diagnosen der Operationspräparate:

1 x gutartiges Adenom
2 x Hyperplasie mit gutartigem Adenom
2 x knotige Hyperplasie
2 x diffuse Hyperplasie
4 x Riedelsche Strumitis

Von 2 Patienten ließen sich keine katamnestischen Daten ermitteln. Diese Fälle sind also weder in der einen, noch in der anderen Richtung zu werten.

KARZINOME: Von den 24 zytodiagnostisch sicheren malignen Strumen sind 19 operiert worden. 2 Patienten waren bereits aufgrund ausgedehnter Lungenmetastasen in einem Stadium der Inoperabilität. Die Diagnose darf hier als klinisch gesichert gelten. Ein Patient ist inzwischen zu Hause verstorben, eine Sektion wurde leider nicht durchgeführt. 2 Patientinnen lehnten aus Altersgründen eine chirurgische Behandlung ab. Eine der Patientinnen (Jahrgang 1891) beobachtete ihre Struma seit 1933, ohne jemals Schmerzen oder sonstige Beschwerden gehabt zu haben. Lediglich eine erhöhte Blutsenkungsbeschleunigung veranlaßte die Hausärztin, sie zu einem Radiojodtest zu überweisen. Auch die andere Patientin (Jahrgang 1896) gab eine dreißigjährige Schilddrüsenanamnese an. Seit langer Zeit wären Körpergewicht und Halsumfang konstant geblieben. Bei der Nachuntersuchung fielen eine Heiserkeit, ständiges Räuspern

und eine angedeutete linksseitige Einflußstauung der Vena jugularis auf. Das zytologische Bild dieser beiden Punktate zeigt atypische Zellen mit Anisokaryose, vergrößerten Nukleolen und einer gewissen Polymorphie bei reichlich vorhandenem Zytoplasma. Bei einer erneuten Betrachtung der Präparate ist hier von zytologischer Seite wieder die Diagnose eines Karzinoms, bzw. die Diagnose eines onkozytären Karzinoms gestellt worden. Die klinisch katamnestische Nachuntersuchung ergab nach 1 1/2 bzw. 1 Jahr keine sicheren Befundänderungen.

FALSCH POSITIVE DIAGNOSEN: In 17 der 25 praeoperativ als Karzinom eingestuften Fälle liegt für die zytologische Diagnose die histologische Bestätigung vor. 2 Befunde wichen von der histologischen Beurteilung ab. Einmal wurde histologisch eine Riedelsche Strumitis mit Wucherungen faserbildender Bindegewebszellen, z.T. polymorph gestalteten Epithelien, mehrkernigen Riesenzellen und chronisch entzündlichen Infiltraten beschrieben. Offenbar wurden zytologischerseits die polymorphen Epithelien für hinreichend karzinomverdächtig gehalten.

Im zytologischen Ausstrichpräparat des anderen Falles fielen eine starke Anisokaryose und vergrößerte Nukleolen auf, die als Malignitätskriterien gewertet wurden. In der histologischen Deskription wird eine Wucherung, bestehend aus Trabekeln, welche wiederum aus großen polygonalen Elementen mit stark azidophilem Zytoplasma und kleinen gleichförmigen Kernen vom Typ der sogenannten Onkozyten zusammengesetzt sind, also das Bild eines onkozytären Adenoms geschildert. Nach MEYER (49) und KIRSTAEDTER (persönliche Mitteilung) ist das onkozytäre Adenom allerdings schon zu den Praekanzerosen zu rechnen.

Diese beiden zytologischen Befunde müssen bezüglich Malignität zunächst als falsch positiv angesehen werden.

B_{4b} Die Häufigkeit der Struma maligna

Der prozentuale Anteil der Fälle, bezogen auf das zytologisch auswertbare Punktionsmaterial, bei denen ein bösartiger Tumor festgestellt bzw. ein Verdacht auf einen bösartigen Tumor ausgesprochen wurde, beträgt 6,15%. Aber in nur 3,01% der

Tabelle 7

	präoperativ		postoperativ		
	Anzahl der zytolog. Diagnosen	Patienten mit inoperablem Ca	operiert mit histolog.Befund	Kein Ca	Ca
Struma maligna	24 (3,01%)	2	19	2^{+}	17
Ca-Verdacht (einschließlich Hürthlezelltumor)	25 (3,14%)	2	18	12^{++}	6
Stärkere Zellatypien	33 (4,15%)	0	15	12^{+}	3
Kein Ca-Verdacht	713 (89,7%)	0	126	124	2
Kein verwertbares Material	118	0	23	23	0
Summe	913	4	201	173	28
+/++ 1 bzw. 2 onkozytäre Adenome (Präkanzerosen)					

Fälle rechtfertigt das aspirierte Material die eindeutige Diagnose Struma maligna. Unter der Voraussetzung, daß nach der zytologischen Auswertung des Punktates eine richtige Diagnose gestellt wurde, erscheint die Krebsrate damit insofern besonders niedrig, als es sich bei unserem Untersuchungsgut vorwiegend um Solitärknoten handelt. Lediglich 91 von 913 Patienten hatten klinisch eine multinoduläre Struma.

Viele Autoren vertreten die Meinung, daß Solitärknoten eine höhere Karzinomrate erreichen und belegen diese Behauptung durch Zahlenangaben (siehe Tabelle 8). Da aber Schilddrüsenknoten, die einen Durchmesser von weniger als 2 cm haben, aus technischen Gründen szintigraphisch nicht diagnostiziert werden können (74), und der Palpation kleinere Knoten ebenfalls leicht entgehen, stellen sich klinisch uninoduläre Knoten bei der Operation sehr häufig als multinodulär heraus.

ZUKSCHWERDT und BAY (78) fanden bezüglich der Dignität zwischen Solitärknoten und multinodulären Strumen keine Unterschiede.

Tabelle 8

Häufigkeit der Bösartigkeit von Solitärknoten

Autor		Ca-Anteil Solitärkn.	Ca-Anteil bei multinodulären Strumen
Cope	1949	19%	10%
Goldmann	1949	15,6%	4,2%
Crile	1950	24,5%	3,4%
Meyer	1962	6,3%	3,1%
Ball	1964	19,3%	3,4%

Die Bösartigkeitsrate der histologischen Befunde beträgt 14%; das sind 28 Fälle. Vergleicht man diese 28 Befunde mit den praeoperativ gestellten Diagnosen (Tabelle 7), so besteht in 17 Fällen Übereinstimmung, und in 6 weiteren Fällen wurde der zytodiagnostisch begründete starke Karzinomverdacht bestätigt. 3 Patienten ist von dem Zytologen aufgrund der im Punktionsmaterial festgestellten stärkeren Zellatypien, die jedoch expressis verbis noch keine eindeutigen Malignitätskriterien aufwiesen, die Operation dringend angeraten worden.

FALSCH NEGATIVE DIAGNOSEN: In 2 Fällen fehlte in der praeoperativen zytologischen Beurteilung jeglicher Malignitätsverdacht. In dem einen Fall wurde der rechte Schilddrüsenlappen punktiert und die Diagnose eines Adenoms histologisch bestätigt, in den Gewebsschnitten des linken Schilddrüsenlappens ist aber bei der postoperativen histologischen Untersuchung außerdem noch ein kleiner Karzinomknoten entdeckt worden, der sich szintigraphisch nicht darstellte und somit der möglichen zytologischen Klärung entging.

In dem anderen Fall bestand das Operationspräparat aus drei verschiedenen Bezirken, und zwar erstens aus einem gutartigen Adenomknoten, zweitens aus einer Blutung- oder Schokoladenzyste und drittens aus einem Karzinom. Die Punktionsnadel traf nur den zystisch veränderten Bezirk. Im zytologischen Ausstrich fanden sich neben einigen wenig transparenten und deswegen nicht sicher beurteilbaren Zellverbänden, massenhaft Makrophagen mit Haemosiderinspeicherung, wie zytochemisch mit der Berliner Blau-Reaktion nachzuweisen war. Diesem Bild entsprechend lautete die zytologische Diagnose Schokoladenzyste.

B_5 Diskussion

a_1 Wert der Aspirationspunktion für die Karzinomdiagnostik

Wurde zytologisch ein mäßiger Verdacht auf ein Karzinom, ein starker Verdacht auf ein Karzinom oder ein Karzinom diagnostiziert, so bestätigten sich dieser Verdacht oder diese Diagnose histologisch in 20% bzw. 33,3% bzw. 89%.

Unter 126 zytologischen Befunden die keinen Anhalt für einen Karzinomverdacht erkennen ließen, sind 2 falsch negative Diagnosen festgestellt worden (siehe Tabelle 7). Dies entspricht einem Anteil von 1,5%.

Nach Ansicht aller zitierten Zytologen werden sich falsch negative Diagnosen nicht gänzlich vermeiden lassen. Die feinen Nadeln, die bei der Aspirationsbiopsie gebräuchlich sind, erreichen nur kleinere Teilstücke der Struma, auch wenn die Punktionsnadel in verschiedene Richtungen geführt wird. Das winzige Material, oft nur in der Punktionsnadel befindlich und in der Spritze noch nicht sichtbar, läßt die Beurteilung sämtlicher Schilddrüsenbezirke nicht zu. Aus diesem Grunde können karzinomunverdächtige zytologische Diagnosen nie einen Karzinomausschuß bedeuten. Die Signifikanz der Zytodiagnosen hängt entscheidend von der Wahl des Biopsieortes ab. Ebenso ausschlaggebend für die Zuverlässigkeit dieser Methode ist eine exakte Ausstrich- und Färbetechnik, wie uns retrospektiv

der auf Seite 31 beschriebene Fall zeigt, wo ein zytologisch als Blutungszyste beschriebener kalter Knoten sich postoperativ als Karzinom offenbart. Eine erneute Punktion und eine bessere Ausstrichtechnik hätte möglicherweise die wenig transparenten Zellverbände als Karzinomzellen erkennen lassen. Es wurde in dem ursprünglichen Befund zwar in der Deskription auf die Beurteilungsschwierigkeiten hingewiesen, in der Beurteilung aber nicht eine erneute Punktion empfohlen und auch kein Malignitätsverdacht geäußert, weswegen dieser Fall klar als falsch negativ eingestuft werden muß.

Das Karzinom ist in diesem Fall durch die Aspirationsbiopsie nicht ermittelt worden, bei Blutungszysten sollte man deswegen aber auch eine karzinomatöse Aetiologie in Erwägung ziehen, wenn sie auch in dem vorliegenden Material äußerst selten ist. Andere Autoren halten die Karzinomaetiologie für häufiger. Nach HORST (36) sind in Randzonen von Schokoladenzysten nicht selten maligne Veränderungen nachweisbar.

In der Gruppe der zytologisch gesicherten Karzinome sind 2 falsch positive Diagnosen zu verzeichnen. Derartige Fehldiagnosen sind insofern bedenklich, als sie die Gefahr eines inadaequaten therapeutischen Eingriffs implizieren. Die Indikation zur Operation und zur spezifischen Therapie sollte daher immer gesamtklinisch gestellt werden.

Die Aspirationsbiopsie läßt sich mit der Momentaufnahme eines dynamischen Geschehens vergleichen. Genauso wie man bei einem Schnappschuß von einem dichten Verkehrsgewühl mögliche Unfälle schon vorher zu erkennen glaubt, so kann der Zytologe an Hand von wenigen fremden, bzw. atypischen Zellen das Entstehen einer bösartigen Geschwulst schon in einem Stadium erkennen, in dem der Histologe noch von der Gutartigkeit überzeugt ist. Insofern werden mitunter zytologische Diagnosen als falsch positiv eingestuft, die das tatsächliche biologische Geschehen vielleicht aber exakt beschrieben haben (70). Von den

beiden falsch positiven Beurteilungen dieser Untersuchungsreihe läßt sich in dem Fall des onkozytären Adenoms zumindestens nach diesem Gesichtspunkt darüber diskutieren.

B_{5a2} In dem anderen Fall wurde das Ausstrichpräparat einer histologisch gesicherten Riedelschen Strumitis zytologischerseits als Karzinom gedeutet. Dieser und 8 weitere Fälle, in denen Schilddrüsenentzündungen als Karzinomverdacht oder in die Gruppe der stärkeren Atypien eingereiht wurden, zeigen, daß die Abgrenzung zum Karzinom zytologisch nicht unproblematisch ist. Diese neun "Fehldiagnosen" sind die Ergebnisse zytologisch nicht eindeutiger Befunde, z.t. technisch schlechter Präparate. Kann ein Zytologe zwischen malignen und speziellen entzündlichen Veränderungen nicht sicher differenzieren, so wird der Befund deskriptiv abzufassen sein, um den Kliniker auf die Notwendigkeit hinzuweisen, die Diagnose durch wiederholte Punktionen oder andere Methoden zu klären.

Randzonen maligner Prozesse können zytologisch als Thyreoiditis in Erscheinung treten. Nach FREYSCHMIDT (24) ist es denkbar, daß in nekrotischen Bezirken von Neoplasmen Eiweißkörper freiwerden, die über eine Autoimmunisation zu einer Entzündung der Schilddrüse führen. FOWLER und MAJARAKIS (21) fanden, daß 8% der klinisch chronischen Entzündungen in Wirklichkeit maligne Strumen seien.

Trotz der oben genannten Schwierigkeiten erreicht die Zytologie bei der Aufklärung von Schilddrüsenentzündungen eine hohe Aussagesicherheit, so daß die klinische Verwendbarkeit dieser Methode erwiesen ist. Bei 27 Patienten aus unserem Krankengut konnte zytologisch eine Thyreoiditis nachgewiesen werden. Vielen blieb aufgrund dieser Diagnose ein chirurgischer Eingriff erspart. Die gezielte Therapie bewies die Richtigkeit der zytologischen Beurteilung. Bei 6 Patienten, die dennoch operiert werden mußten, wurde bis auf die oben erwähnte Ausnahme die praeoperative Diagnose bestätigt.

HAMLIN und VICKERY (30), die eine diagnostische Sicherheit von 74% erzielten, empfahlen die Nadelbiopsie (Punch-Methode für eine histologische Untersuchung) besonders für die Diagnostik von Thyreoiditiden.

Nach HJORT und MOGENSEN (34) gibt es viele Gründe zu der Annahme, daß Patienten mit einem hohen Titer von Antikörpern gegen Schilddrüsenantigene nicht operiert werden sollten. In diesen Fällen würde man mit der Punktion auch die Probeexcision umgehen können. SCHLEUSENER (63) und BEAHRS et coll. (4) sind beeindruckt von der schnellen Erkennung akuter Thyreoiditiden und Hashimoto-Strumen durch die Aspirationsbiopsie.

B$^{b}_{b}$ Grenzen und Möglichkeiten der Feinnadelbiopsie

Das Material der fine needle biopsy ist ausschließlich einer zytologischen Untersuchung zugänglich, d.h. diese Methode dient dem Studium individueller Zellen, Zellhaufen, oder seltener kleineren Zellverbänden, ohne daß die Gewebsstrukturen betrachtet werden können (70). Sie gestattet keinen Einblick in die Ausdehnung des Tumors. Das ist der Grund für die immer wieder einmal vorkommenden falsch negativen Diagnosen (bezüglich Malignität). Diese lassen sich ebenso wie die falsch positiven Diagnosen auf ein Minimum reduzieren, wenn die Zytologen, wie die Histologen nach langjähriger Ausbildung mit der Methode kritisch arbeiten können. Schlechte Ergebnisse werden zum überwiegenden Teil dadurch erzielt, daß die Zytologen technisch schlechte Ausstrichpräparate auf den Tisch bekommen (43). Sie sollten die Materialgewinnung möglichst selbst übernehmen und den Kontakt zur Klinik pflegen.

Anfang der 60iger Jahre löste die fine needle aspiration biopsy die bis dahin gebräuchliche Punch-Biopsie ab. Beide Methoden erreichen etwa die gleiche Aussagesicherheit.

In der Hand von erfahrenen Zytologen wird die fine needle aspiration biopsy zu einer Methode von hoher diagnostischer Treffsicherheit. Genaue Abgrenzung von entzündlichen und

proliferativen Veränderungen, nähere Klassifizierung der verschiedenen Tumorzellformen werden möglich. EINHORN und FRANZEN (20) halten die Aspirationsbiopsie bei der Aufklärung potentieller Schilddrüsenkarzinome für sicherer als ein Punktionsverfahren mit histologischer Auswertung.

Die fine needle aspiration biopsy senkt das Risiko traumatischer Läsionen und die Ausbreitung von Tumorzellen in den Stichkanal auf ein Minimum.

Grundsätzlich ist jeder Eingriff in den menschlichen Organismus nicht völlig gefahrlos. Nach SÖDERSTRÖM (70) jedoch ist das Risiko der Tumorzellausbreitung bei der Aspirationsbiopsie nicht größer als das, das bei der Palpation krebsverdächtiger Schilddrüsenknoten in Rechnung gestellt werden muß. CRILE (14) dagegen beobachtet die Stimulation des Tumorwachstums durch die Nadelbiopsie (Punchbiopsie), was durch die Störung der natürlichen Barriere gegen das Krebswachstum und durch direktes Zellverschleppen in den Stichkanal bewirkt wurde. Aufgrund dieser Beobachtungen lehnte er die Stanzpunktion (Punchbiopsien) solitärer Knoten als Kontraindikation ab.

Für die fine needle biopsy kommen nach KIRSTAEDTER (persönliche Mitteilung) als Kontraindikation nur haemorrhagische Diathesen in Betracht.

Die Methodik der Aspirationsbiopsie ist in ihrer Einfachheit, etwa mit dem Portioabstrich zu vergleichen, dessen unbestreitbarer Wert für die Früherkennung des Collumkarzinoms neben der hohen Aussagesicherheit der zytolog. Untersuchung (85%) gerade in der problemlosen zeitsparenden Ausführung begründet liegt (59).

Die Aspirationsbiopsie kann jeder Hausarzt mit gewöhnlichem Injektionsinstrumentarium ambulant durchführen. Keiner von den 913 im Klinikum Westend ohne Lokalanaesthesie punktierten Patienten schilderten den Vorgang als schmerzhaft. Hämatone, Fisteln, Metastasen im Punktionsbereich oder sonstige Komplikationen wurden nicht beobachtet. Die fehlende Narbenbildung und die Schmerzlosigkeit bedeuten psychologische Vorteile, die diese Methode für Reihenuntersuchungen

und Therapiekontrollen geeignet erscheinen läßt. Die hohe zytologische Treffsicherheit erspart den Aufwand und die Kosten größerer diagnostischer Eingriffe und dient der Sicherung der Diagnose parallel mit der Histologie, beziehungsweise der Kontrolle der Histodiagnostik. Durch die schnelle aetiologische Aufklärung von Schilddrüsenknoten, die diese Methode erlaubt, kann die Therapie zu einem frühen Zeitpunkt eingeleitet werden, wodurch einerseits die Prognose günstiger wird, und was andererseits zu einer Krankenhausentlastung führt.

Die risikolose Anwendung der Aspirationsbiopsie eröffnet auch der wissenschaftlichen Forschung neue Möglichkeiten. So hofft man mit Verlaufsstudien Einblicke in die Dynamik intervallbedingter Entzündungsabläufe zu bekommen und die Frage der Entartung gering gereizter Epithelien in gutartigen Adenomen zu klären (63).

Der häufig noch von Chirurgen geäußerte Einwand, es müsse in jedem Fall operiert werden, da bei kalten Knoten ja auch ein zytologisch unverdächtiger Befund kein Karzinomausschluß bedeuten würde, ist nach dieser Untersuchung nicht mehr aufrecht zu erhalten.

In über 90% der Fälle erschien der kalte Knoten nach der zytologischen Beurteilung bezüglich einer Malignität als unverdächtig. Die histologisch nachgewiesene tatsächliche Karzinomhäufigkeit betrug hier 1,5%, ein Wert, der der Größenordnung der Operationsmortalität bei Berücksichtigung des Durchschnittsalters des vorliegenden Patientengutes recht nahe kommen dürfte. Es gilt somit das eine Risiko, nämlich das einer falsch negativen zytologischen Diagnose, gegen das Risiko der Operation abzuwägen. Zumindestens läßt sich die für das Schicksal des Patienten so wichtige Frage nach dem Umfang des operativen Eingriffs durch die Aspirationsbiopsie hinreichend vorklären.

Sollte während der Operation suspektes Gewebe einen Schnellschnitt erforderlich werden lassen, so ist auch in diesem Fall, dank der hohen diagnostischen Treffsicherheit die fine needle aspiration biopsy zu empfehlen, zumal im Gegensatz zu

dieser Methode, die Entnahme einer Probexcision aus einem Strumagewebe als ein relativ schwieriges Unterfangen anzusehen ist.

Ein Erfolg in der Früherkennung des Schilddrüsenkarzinoms und in der folgenden Therapie wird sich nur ergeben, wenn alle Möglichkeiten in der Diagnostik voll ausgeschöpft werden und sich anbietende neue Wege zur Verbesserung und Vereinfachung genutzt werden.

ZUSAMMENFASSUNG

1. Die vorliegende Arbeit versucht, aus dem Patientengut des Universitätsklinikum Westend in Berlin-Charlottenburg einen Beitrag zur Bedeutung und Problematik der Zytodiagnostik szintigraphisch kalter Knoten zu leisten. Da die Arbeit sich mit einer für die Klinik jüngeren diagnostischen Methodik befaßt, wird ein Überblick über bisherige Untersuchungsverfahren und über die historische Entwicklung der Aspirationsbiopsie gegeben. Besondere Aufmerksamkeit wird der Aufklärung maligner Prozesse gewidmet.

2. Anhand eines Materials von 1127 Punktionen bei 913 Patienten und der zugehörigen katamnestischen Erhebungen wird die Überzeugung gewonnen, daß die zytologische Untersuchung kalter Knoten eine relativ sichere morphologische Diagnose erlaubt.

3. Bei 201 Patienten, die sowohl punktiert als auch operiert worden sind, ist histologisch die praeoperative zytologische Beurteilung bezüglich einer Malignität nur in 4 Fällen nicht bestätigt worden.

Histologisch konnten 2 falsch negative Diagnosen nachgewiesen werden, die bei der Aspirationsbiopsie immer möglich sind, da bei dieser Methode die Sicherheit der Aussage entscheidend von der Wahl des Biopsieortes abhängt.

Falsch positive zytologische Diagnosen sind in dieser Untersuchungsreihe 2 mal registriert worden. Sie sind insofern bedenklich, als möglicherweise nicht mehr korrigierbare Therapiekonsequenzen folgen könnten. Operationsindikationen sollten daher stets gesamtklinisch gestellt werden.

4. In 4% der auswertbaren Fälle wurde zytologisch ein mäßiger Verdacht auf ein Karzinom und in jeweils 3% ein starker Verdacht auf ein Karzinom oder ein Karzinom diagnostiziert. Dieser

Verdacht oder diese Diagnose bestätigte sich histologisch in 20% bzw. 33,3% bzw. 89%.

5. Zytologisch unverdächtig bezüglich einer Malignität waren 90% der punktierten kalten Knoten. Die histologisch nachgewiesene Karzinomhäufigkeit betrug in diesen Fällen nur 1,5%, ein Wert, der sich in der Größenordnung der Operationsmortalität bei älteren Patienten bewegt.

Bei Abschätzung aller Risiken wird somit bei kalten Knoten eine Operation nur in gut 10% der Fälle indiziert sein.

6. Neben der diagnostischen Treffsicherheit liegt der Wert der Aspirationsbiopsie in der risikolosen, zeit- und kostensparenden Ausführung begründet.

Literaturverzeichnis

1. Attie, J.H. — The use of radioactive iodine in the evaluation of thyroid nodules. Surgery 47(4):611-22 (1960)

2. Ball, F.; L. Dietheim — 2. Jahrestagung der Gesellschaft für Nuklearmedizin, Heidelberg Okt.1964, Schattauer Verlag, Stuttg. S.397

3. Beahrs, O.H.; J. de Pemberton; B.M. Black — Nodular goiter and malignant lesions of the thyroid gland. J.clin. Endocr. 11:1157-65 (1951)

4. Beahrs, O.H.; L.B. Woolner; S. Engel; W.M. McConahey — Needle biopsy of the thyroid gland and management of lymphocytic thyroiditis. Surg. Gynec. Obstet. 114:639-9 (1962)

5. Beregi, E.; R. Jakovics; Z. Brasch — Die altersmäßige Verteilung der malignen Schilddrüsentumore. Geront. clin. (Basel) 4:207-10 (1962)

6. Biegeleisen, H.J. — New biopsy needle: report on auger type instrument of obtaining tissue specimens. Amer. J. Surg. 94(4):678-82 (1957)

7. Börner, W.; M. Lautsch; E. Moll; W. Romen — Die diagnostische Bedeutung des kalten Knotens im Schilddrüsenszintigramm. Med. Welt (Stuttg.) 16:892-95 (1965)

8. Buckwalter, J. — Age and thyroid carcinoma. Arch. Surg. 82:916-24 (1961)

9. Catell, R.B.; B.P. Colcock — The presentday problem of cancer in the thyroid. J. clin. Endocr. 13:1408-15 (1953)

10. Christiansen, H. — An aspiration trepan for tissue biopsy. Acta radiol.(Stockh.)32:147 (1942)

11. Cole, W.H.; J.D. Majarakis; D.P. Slaughter — Incidence of carcinoma of thyroid in nodular goiters. J. clin. Endocr. 9:1007-11 (1949)

12. Cope, O.; B.M. Dobyns; E. Hamlin — What thyroid nodules are to be feared? J.clin. Endocr. 9:1012-22 (1949)

13. Crile, G., jr.
Cancer of the thyroid
J. clin. Endocr. 10:1152-70 (1950)

14. Crile, G., jr.
The danger of surgical dissemination of papillary carcinoma of the thyroid
Surg., Gynec. Obstet.102:161-66 (1956)

15. Crile, G., jr.
A. L. Vickery
Special uses of the Silbermann biopsy needle in office practise and at operation
Amer. J. Surg. 83:83-85 (1952)

16. Dargeon, H.W.
Tumors of Childhood
S. 113-116 (1960)
Paul B. Hoeber Inc. New York

17. Deeley, Th. J.
Drill biopsy results with a high speed pneumatic drill
Acta Un. int. Cancr. 16:338-41 (1960)

18. Desaive, P.
Der Krebs der Schilddrüse
Dtsch. med. J. 8:310-17 (1957)

19. Dobyns, B.M.
B. Skanse
F. Maloof
A method for the preoperative estimation of function in thyroid tumors: its significance in diagnosis and treatment
J. clin. Endocr. 9:1171-84 (1949)

20. Einhorn, J.
S. Franzen
Thin needle biopsy in the diagnosis of thyroid disease
Acta Radiol.(Stockh.) 58:321-36 (1962)

21. Fowler, F. E.
Majarakis, W.
Malignant thyroid disease - five and ten years survival rates
Arch. Surg. 82:925-36 (1961)

22. Franke, H. D.
Neuere Gesichtspunkte zur Diagnostik und Therapie der Struma maligna;
Langenbecks Arch.Klin.Chir.309:309-27 (1965)

23. Frazell, E.L.
Papillary cancer of the thyroid
Cancer (Philad.) 11:895-99 (1958)

24. Freyschmidt, P.
H. Franke
R. Häring
Das Schilddrüsenkarzinom
Dtsch. med. J. 18:542-47 (1967)

25. Fridrich, R.
Besondere Gesichtspunkte bei der Diagnose und Therapie der Struma maligna
Schweiz.med.Wschr. 96:995-1001 (1966)

26. Garbsch, H.
Kritische Betrachtungen über die Möglichkeiten der röntgenologischen Schilddrüsendiagnostik
Wien. klin. Wschr. 75:785-87 (1963)

27. Goldmann, R.L. — Primary squamous cell carcinoma of the thyroid gland: report of case and review of the literature Amer. Surg. 30:247-52 (1964)

28. Greene, R. — Discrete nodules of the thyroid gland, with special reference to carcinoma Ann.roy.Coll.Surg.Engl. 21:73-89 (1957)

29. Hamilton, Soley, Eichhorn — (1940), zitiert nach S. Peters (55)

30. Hamlin, E., jr. A.L. Vickery — Needle biopsy of the thyroid gland New.Engl. J.Med. 254:733-42 (1956)

31. Hawk, W.A. G. Crile, jr. J.B. Hazard D.L. Barett — Needle biopsy of the thyroid gland Surg.Gynec. Obstet. 122:1053-65 (1966)

32. Heimann, P. L.B. Schnürer — Needle biopsy of the thyroid gland Acta chir. scand. 128:85-93 (1964)

33. Hellwig, C.A. — Colloidophagy in the thyroid gland Arch. Path. 58:151-52 (1954)

34. Hjort, T. E. F. Mogensen — Thyroid auto-antibodies Acta med. scand. 171:289-99 (1962)

35. Hoffmann, W.J. — Punch biopsy in tumor diagnosis Surg.Gynec.Obstet.56:829-33(April 1933)

36. Horst, W. J. Petersen Kl.J. Thiemann L. Zukschwerdt — Methoden und Ergebnisse der Differentialdiagnose von Schilddrüsenerkrankungen durch die Szintigraphie und durch das Radio-Jod Dreiphasenstadium. Dtsch. med. Wschr. 17:711-22 (1960)

37. Kirschner, M. — Die Probebohrung Zbl.Chir.Sept.-Dez.1935, S. 2146

38. Kirstaedter, H.J. Engel, W. Gehrmann, C. — Zytodiagnostik kalter Schilddrüsenknoten. Verh. Verh.dtsch.Ges.inn.Med.76:492-95 (1970.

39. Köhler, O.O. W.L. Floyd J. Wynn — Indication for thyroid needle biopsy Sth. med. J. 59:122-84 (1966)

40. Lahey, F. H. H.F. Hare — Malignancy in adenomas of the thyroid J. Amer.med.Ass. 145:629-95 (1951)

41. Laskowski, J.
O oligobiopsji
Pol.med. J. 17/18:516 (1949)

42. Lindsay, S.
Carcinoma of thyroid gland
Charles C.Thomas, Springfield, Ill. (1960) S. 11

43. Lopes Cardozo, P.
Die moderne klinische Zytologie in der Krebsdiagnostik
Jb. ärztl. Fortbild. 12:161-70(1964/65)

44. Lumbroso, P.
G. Vallee
H. Yaneva
Statistics of rotational biopsies (drill-biopsy) of the thyroid gland carried out at the Hopital Necker in the course of the years 1959 and 1960
Bull Soc.méd.Hôp.Paris 76:1081 (1960)

45. Martin, H.E.
E.B. Ellis
Biopsy by needle puncture and aspiration
Ann. Surg. 92:169-81 (1930)

46. Meadows, P.M.
Scintillation scanning in the management of the clinically single thyroid nodule
J. Amer. med. Ass. 177:229-34 (1961)

47. Means, J.H.
The thyroid and its diseases
S. 453 2nd ed. 1948
J.B.Lippincott & Co(Philad;London Montreal)

48. Meissner, W.A.
R.G. McManus
A comparison of the histologic pattern of benign and malignant thyroid tumors
J. clin. Endocr. 12:1474-79 (1952)

49. Meyer, P.C.
The relationship between the nodular goitre and carcinoma of the thyroid
Brit. J. Cancer 16:16-26 (1962)

50. Mustacchi, P.
S.J. Cutler
Survival of patients with cancer of the thyroid gland
J. Amer. med. Ass. 173:1795-98 (1960)

51. Myren, J.
E. Sievertissen
Thin needle biopsy of the thyroid gland in the diagnosis of thyriotoxicosis
Acta endocr. (Kbh.) 39:431-38 (1962)

52. Nishiyama, R.H.
R.W. Schmidt
J.G. Batsakis
Carcinoma of the thyroid gland in children and adolescents
J. Amer. med. Ass. 181:1034-38 (1962)

53. Oberdisse, K.
Die Szintigraphie der Schilddrüse
Bull.schweiz.Akad.med.Wiss.18:445-81 (1963)

54. Pemberton, J.de J.
B.M. Black
Cancer of the thyroid
American Cancer Society Inc.
New York N.Y. S. 89 (1954)

55. Peters, S.
Zur diagnostischen Bedeutung des sogenannten kalten Knotens im Szintigramm der Schilddrüse
Inaugural Dissertation FU Berlin (1969)

56. Piercy, J.E.
Discussion on carcinoma of the thyroid
Proc.roy. Soc. Med. 49:174-76 (1956)

57. Pigott, D.
R.R. Braund
The thyroid nodule and thyroid cancer
Sth. med. J. 56:534 (1963)

58. Pörtener, J.
E. Ungeheuer
Über die Häufigkeit der Struma maligna bei szintigraphisch kalten Knoten und ihre therapeutische Konsequenz
Med.Welt (Stuttg.) 18 (NF):1302 (1967)

59. Pschyrembel, W.
Praktische Gynäkologie
Walter De Gruyter & Co.
Berlin (1968) S. 92

60. Raventos, A.
R.C. Horn, jr.
I.S. Ravdin
Carcinoma of the thyroid in childhood
J. clin. Endocr. 22:886-91 (1962)

61. Rudowski, W.
Critical evaluation of aspiration biopsy in the diagnosis of tumors of the thyroid
Amer. J. Surg. 95:40-50 (1958)

62. Schacht, M.
M. Mannfeld
Über szintigrafisch kalte Knoten und die Struma maligna
Dtsch. med. Wschr. 29:1591 (1970)

63. Schleusener, H.
R. Schultz
H. Grunze
Die Zytodiagnostik kalter Schilddrüsenknoten
Med. Klin. 60:709-12 (1965)

64. Sekyi, E.S.
Die Bedeutung des sogenannten kalten Knotens im Rahmen der Schilddrüsenerkrankungen
Inaugural Dissertation, FU Berlin (1964)

65. Silverman , I. — New biopsy needle
Amer. J. Surg. 40:671-72 (1938)

66. Singh, P.
S.D. Khanna — Needle biopsy of the thyroid gland
Arch. Surg. 91:649-51 (1965)

67. Shimaoka, K.
J. Badillo
J. Sokal — Clinical differenciation between thyroid cancer and benign goiter
J. Amer. med. Ass. 181:179-85 (1962)

68. Sloan, L.W. — Of the origin, characteristics and behavior of thyroid cancer
J. clin. Endocr. 14:1309-35 (1954)

69. Söderström, N. — Puncture of goiters for aspiration biopsy - A prelimenary report
Acta med. scand. 144:237-244 (1953)

70. Söderström, N. — Fine Needle Aspiration Biopsy by
Almquist & Wiksells Boktryckeri AB
Uppsala, Sweden (1966) S.35-49,99-109

71. Sokal, J. E. — Incidence of malignancy in toxic and nontoxic nodular goiter
J. Amer. med. Ass. 154:1321-25 (1954)

72. Surridge, R.C.
W.P. Kroger — Carcinoma in nontoxic nodular goiter
Arch. Surg. 82:904-05 (1961)

73. Tellem, M.
T. Stahl
D. Meranze — Carcinoma of the thyroid gland: an explanation for its varying incidence in surgically removed nodular thyroid glands.
Cancer Philad. 14:67-72 (1961)

74. Thiemann, W.J.
V. Bay — Fehldiagnosen bei der szintigrafischen Schilddrüsendiagnostik
Dtsch. med. Wschr. 92:2014-20 (1967)

75. Walther, D.
G. Schwarz — Die Stellung der Cytologie in der Schilddrüsendiagnostik
Verh.dtsch.Ges.inn.Med.76:495-96 (1970)

76. Winship, T.
R.V. Rosvoll — Childhood thyroid carcinoma
Cancer Philad. 14:734-43 (1961)

77. Woolner, L.B.
M. Black
C.H. Beahrs
W.M. McConahey — Classification and prognosis of thyroid carcinoma
Amer. J. Surg. 102:354-87 (1961)

78. Zukschwerdt, D.
Bay, V. — Die gezielte Operationstechnik im Nichtendemiegebiet
Wien. med. Wschr. 113:823-26 (1963)

Für die Überlassung des Themas und für die mir jederzeit gewährte großzügige Unterstützung meiner Arbeit möchte ich Herrn Oberarzt Dr. H.J. Kirstaedter herzlich danken.

Allen Mitarbeitern des zytologischen Labors sei für die gewährte Unterstützung ebenfalls gedankt.

Lebenslauf

Am 4.7.1944 wurde ich, Wolf Engel, als jüngstes der 4 Kinder des Kaufmannes Walter Engel und seiner Ehefrau Elisabeth geb. Cupei in Magdeburg geboren. In meiner Heimatstadt besuchte ich von September 1950 bis Juli 1958 die Grundschule. Der Besuch einer Oberschule ist mir dort aus gesellschaftspolitischen Gründen verweigert worden. Deshalb ging ich nach West-Berlin und setzte im Oktober 1958 an der Robert-Blum-Schule in Schöneberg meine Schulbildung fort, die im September 1963 mit dem Abitur beendet wurde.

Im Wintersemester 1963/64 bin ich an der Freien Universität als Medizinstudent immatrikuliert worden. An dieser Universität absolvierte ich am 21.3.1967 die ärztliche Vorprüfung und am 20.8.1971 das Staatsexamen.